

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-81401

⑤ Int. Cl.⁵
C 08 B 37/16

識別記号 庁内整理番号
7624-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)3月16日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 シクロデキストリン誘導体

⑯ 特 願 平2-195467

⑰ 出 願 平2(1990)7月24日

⑱ 発 明 者 吉 永 雅 信 東京都台東区台東1丁目5番1号 凸版印刷株式会社内
⑲ 出 願 人 凸版印刷株式会社 東京都台東区台東1丁目5番1号
⑳ 代 理 人 弁理士 市之瀬 官夫

明 細 書

1. 発明の名称

シクロデキストリン誘導体

2. 特許請求の範囲

少なくとも1つのアンモニウム基を有するシクロデキストリン誘導体。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明はシクロデキストリン誘導体に関し、更に詳しくは高い水溶性を有するシクロデキストリン誘導体に関する。

〔従来の技術〕

一般に医薬、農薬等の薬品類等は用途上、水溶性を有することが求められる。近年、これらの水溶性を向上させる手段の一つとして、上記薬品類等をシクロデキストリンに包接させることによって水溶性を向上させる方法が提案されている。

〔発明が解決しようとする課題〕

しかしながら、このようなシクロデキストリン包接化合物においても、シクロデキストリン自体

の水への溶解度に限度があるため、その水溶性は実用上未だ不十分であった。このため、シクロデキストリンの水に対する溶解度を向上させるため、シクロデキストリンをメチル化、ヒドロキシエチル化、ヒドロキシプロピル化するか、あるいはエビクロルヒドリンを用いて架橋させたポリマーを合成する等の方法が行なわれているが、未だ十分な効果は得られていなかった。

従って、本発明の目的は、水に対して極めて高い溶解性を有するシクロデキストリン誘導体を提供することにある。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者は前記課題に鑑みて鋭意研究の結果、本発明の上記目的は、少なくとも1つのアンモニウム基を有するシクロデキストリン誘導体を提供することにより達成されることを見出した。

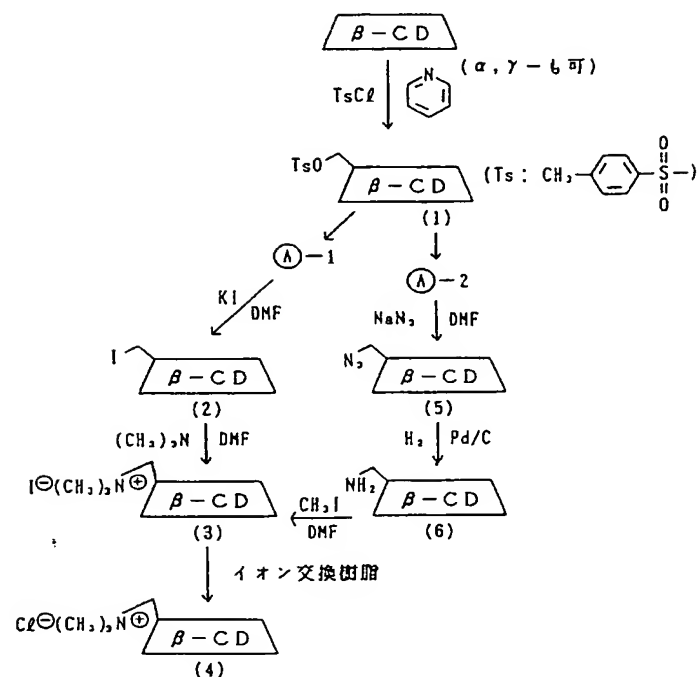
以下に本発明を更に詳細に説明する。

本発明の少なくとも1つのアンモニウム基を有するシクロデキストリン(以下、CDと称す)誘導体においてアンモニウム基としては好ましくは

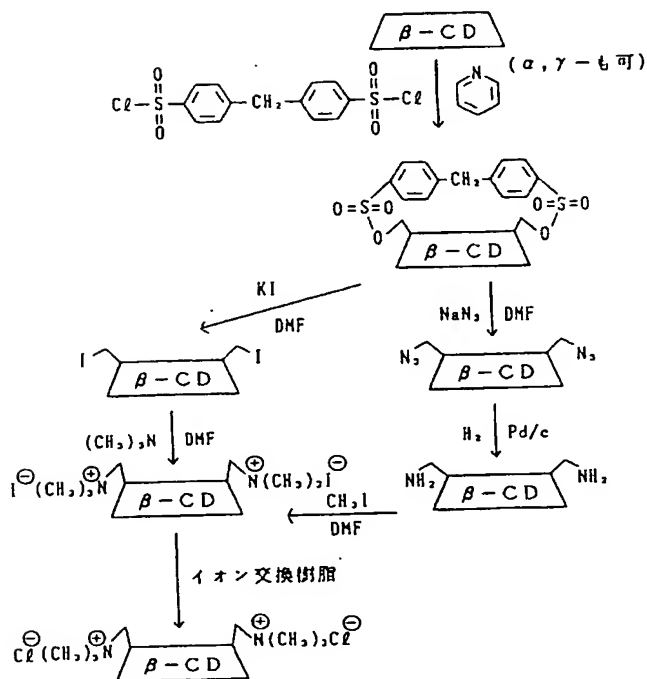
$\text{NH}_4^+ \text{X}^-$ 基 (X はハロゲン原子を表わす) であり、このような化合物としては具体的には、例えばモノトリメチルアンモニウム (クロライド) β -CD、ジトリメチルアンモニウム (クロライド) β -CD、ヘプタトリメチルアンモニウム (クロライド) β -CD 等が挙げられる。これら CD 誘導体の合成反応について以下に示す。

以下余白

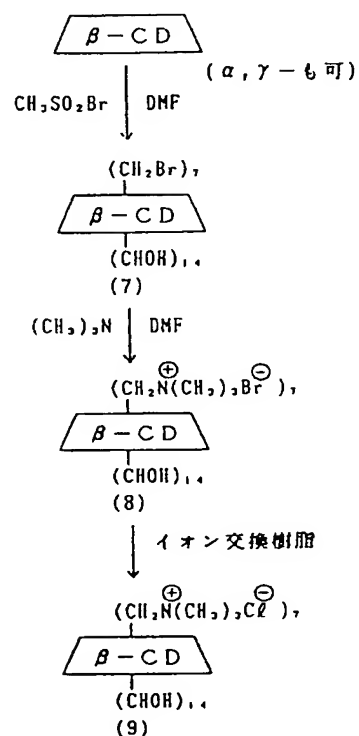
(A) モノトリメチルアンモニウム (クロライド) β -CD (4)



(B) シトリメチルアンモニウム (クロライド) β -CD



(C) ヘプタトリメチルアンモニウム (クロライド) β -CD (9)



また、上記反応についての具体的合成例について以下に示す。

① モノトリメチルアンモニウム (クロライド)

β -CD の合成

①-1: β -CD を室温下ピリジンに溶解し、これにピリジンに溶解したパラトルエンスルホン酸クロライドを20℃にて滴下する。滴下終了後一昼夜、室温で攪拌し、反応終了後、ピリジンを40℃以下で減圧留去し、残渣を大量のアセトン中に加え再沈殿する。沈殿物を集め、水より再結晶を繰返し精製し、 β -CD モノトシレート (1) を得る。(収率: 25%)

得られた β -CD モノトシレートをDMF中でKIと70~80℃で一昼夜反応させ、反応終了後DMFを減圧下で留去し、残渣を大量のアセトンより再沈殿する。沈殿物はn-ブタノール/エタノール/水より再結晶し精製し化合物(2)を得る。(収率: 60%)

更に、化合物(2)をDMF中に溶解し、0℃まで冷却する。次にトリメチルアミンを0℃で加

え、沈殿物を集めて、水/エタノールより再結晶し化合物(6)を得る。(収率: 60%)

次に化合物(6)と K_2CO_3 をDMFに溶解し、0~5℃に冷却する。その系に冷却したヨウ化メチルを加え添加後30~40℃で12時間反応させる。反応終了後、室温まで放冷し減圧下でDMF、ヨウ化メチルを留去、残渣を大量のアセトンより再沈殿を行なう。沈殿物を集めて、水/エタノールの系より再結晶し化合物(3)を得る。(収率: 25%)

以下、①と同様にモノトリメチルアンモニウム (クロライド) β -CD (4) を得る。

② ジトリメチルアンモニウム (クロライド) β -CD の合成は①に準ずる。

③ ヘプタトリメチルアンモニウム (クロライド) β -CD の合成

DMF中に室温で β -CDを溶解し、メタンスルホン酸クロライドを加え、添加後60~70℃で24時間攪拌する。反応終了後、DMFを減圧下で留去し残渣を大量のメタノールより再沈殿する。更

え、0~5℃において12時間反応させる。反応終了後、DMF、トリメチルアミンを減圧下で留去し、残渣を大量のアセトンより再沈殿を行なう。沈殿物を集めて、水/エタノールの系より再結晶し化合物(3)を得る。(収率: 60%)

(3)を水に溶解しC₁₈-型アニオン交換樹脂を通すことによりモノトリメチルアンモニウム (クロライド) β -CD (4) をほぼ定量的に得る。(収率: 90%)

①-2: 水にナトリウムアジドを溶解し、その系に前記(1)を加える。次いで、80~90℃に加熱し3時間反応させる。室温まで放冷後、濾過し、水を減圧下で濃縮する。残渣を大量のメタノールより再沈殿を行なう。沈殿物を集めて水より再結晶し化合物(5)を得る。(収率: 70%)

更に化合物(5)をDMF溶媒に溶解し、少量の10%パラジウム炭素を加え水素添加を行なう。(圧力: 8~10atm, 温度: 30~40℃) 24時間後室温まで放冷し濾過する。溶媒を減圧下で留去した後、残渣を大量のアセトンより再沈殿を行なう。

に塩基で中和後氷冷水に加え濾過した後、沈殿物を氷冷水で洗浄し減圧乾燥し化合物(7)を得る。(収率: 80%)

化合物(7)をDMFに溶解し、0℃まで冷却する。次にトリメチルアミンを0℃で加え0~5℃において12時間反応させる。反応終了後DMF、トリメチルアミンを減圧下で留去し、残渣を大量のジエチルエーテルより再沈殿を行なう。沈殿物は集めて水/エタノールの系より再結晶し化合物(8)を得る。(収率: 20%)

次に化合物(8)を水に溶解し、C₁₈-型アニオン交換樹脂を通すことによりヘプタトリメチルアンモニウム (クロライド) β -CD (9) をほぼ定量的に得る。(収率: 90%)

なお、目的物の確認はNMRスペクトル、マススペクトル、元素分析などの方法を用いて行なった。

前記の如く得られるシクロデキストリン誘導体の水に対する溶解度を調べた。結果を以下に記す。

水に対する溶解度 (g/100ml 水)

物質名	溶解度 (25℃ g/100ml 水)
β -CD	1.85
ジメチル β -CD	57
ヒドロキシプロピル β -CD	115
β -CD ポリマー	>250
モノトリメチルアンモニウム (クロライド) β -CD	>200
ジトリメチルアンモニウム (クロライド) β -CD	>250
ヘプタトリメチルアンモニウム (クロライド) β -CD	>400

本発明においてはCDとして α 型CD、 β 型CD、及び γ 型CDのいずれも用いることができる。

本発明の高い水溶性を有するCD誘導体は、例えば医薬、農薬等の薬品、芳香剤、化粧品、洗剤、塗料、染料、食料品の食品添加物等に用いることができる。

〔発明の効果〕

以上詳細に述べたように、本発明によりアンモニウム基をシクロデキストリンに確実に導入することで水に対する溶解度を大幅に向上させることが出来、この結果水溶性の高いシクロデキストリン包接化合物を得ることができる。

特許出願人 凸版印刷株式会社

代理人 井理士 市之瀬 宮夫